

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-237050

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 277/34		C 0 7 D 277/34	
A 6 1 K 31/425	ADF	A 6 1 K 31/425	ADF
	AED		AED
C 0 7 D 277/36		C 0 7 D 277/36	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 13 頁)

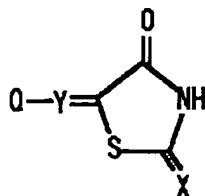
(21) 出願番号	特願平9-45547	(71) 出願人	597051148 株式会社医薬分子設計研究所 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F
(22) 出願日	平成9年(1997) 2月28日	(72) 発明者	首藤 紘一 東京都杉並区下高井戸5-9-18
		(74) 代理人	弁理士 今村 正純 (外2名)

(54) 【発明の名称】 レチノイド化合物

(57) 【要約】

【解決手段】 下記の一般式 (I) :

【化1】



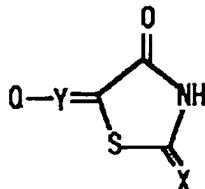
〔式中、X は酸素原子又は硫黄原子を示し；Y は1又は2個以上のC₁₋₄ アルキル基が置換していてもよいC₃₋₉ ポリエンジイル基（例えば-(CH=CH)_k-CH= (k は2又は3を示す) で表される基を示し；Q は置換基を有することもあるシクロヘキセニル基又は置換基を有することもあるフェニル基を示す〕で表わされる化合物。

【効果】 レチノイン酸様の生物活性を有しており、医薬の有効成分として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式(I):

【化1】



(式中、X は酸素原子又は硫黄原子を示し；Y は1又は2個以上のC₁₋₄ アルキル基が置換していてもよいC₃₋₉ ポリエンジル基を示し；Q は置換基を有することもあるシクロヘキセニル基又は置換基を有することもあるフェニル基を示す) で表わされる化合物。

【請求項2】 Y が-(CH=CH)_k-CH= (k は2又は3を示す) で表される基であり；Q が1個若しくは2個以上のC₁₋₆ アルキル基を有する1-シクロヘキセニル基、又は1個若しくは2個以上のC₁₋₆ アルキル基を有するフェニル基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の化合物を含む医薬。

【請求項4】 請求項1又は2に記載の化合物を含むレチノイド作用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、レチノイン酸様の生理活性を有する化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】レチノイン酸(ビタミンA酸)はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182) に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

【0003】例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレチノイン酸レセプター (RAR) にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている(Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp.444-450, 1987)。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物(例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-n

aphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など)も、レチノイン酸と同様にRARに結合して生理活性を発揮することが示唆されている(Hashimoto, Y., Cell Struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990を参照)。

【0004】これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。しかしながら、これらのレチノイドは多様な生物活性を有しているがゆえに、副作用の観点からは必ずしも満足すべき医薬とはいえない。従って、特徴的な作用を有するレチノイドやその制御分子の創製が切望されていた。

【0005】従来、レチノイン酸などのレチノイドのカルボキシル基は生物活性に必須の官能基であると考えられており、例えば、スルホンアミドやテトラゾールなどの官能基で置換すると所望の生物活性が失われることが知られている。一方、チアゾリジン骨格を有するジグリタゾンやトログリタゾンなどの化合物が、核内レセプタースーパーファミリーに属するPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)のγサブタイプに作用することが示唆されている。しかしながら、レチノイドのカルボキシル基をチアゾリジン環で置き換えた化合物がレチノイド様の生物活性を有することは従来全く知られていない。

【0006】

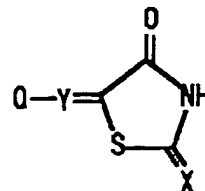
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、レチノイン酸様の生物活性を有する新規な化合物を提供することであり、より具体的にいうと、従来のレチノイドとは異なる新規な骨格を有する化合物であって、特徴的なレチノイン酸様を有する化合物を提供することが本発明の目的である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の一般式で示されるチアゾリジン化合物がレチノイン酸様の生物作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち本発明は、下記の一般式(I):

【化2】



(式中、X は酸素原子又は硫黄原子を示し；Y は1又は2個以上のC₁₋₄ アルキル基が置換していてもよいC₃₋₉ ポリエンジル基を示し；Q は置換基を有することもあるシクロヘキセニル基又は置換基を有することもあるフェ

ニル基を示す)で表わされる化合物を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)において、Xは酸素原子又は硫黄原子を示し、Yは1又は2個以上のC₁₋₄アルキル基が置換しているもよいC₃₋₉ポリエンジイル基を示す。本明細書において「ポリエンジイル基」という用語は-(CH=CH)_k-CH= (kは1~4の整数を示す)で表される基を意味するものとして用いる。それぞれの二重結合はシス型又はトランス型(E又はZと呼ぶ場合もある)のいずれであってもよい。好ましくは、kは2~3の整数を示す。ポリエンジイル基は1又は2個以上のC₁₋₄アルキル基を置換基として有していてもよい。

【0010】これらのうち、無置換のポリエンジイル基、又は1個のメチル基が置換したポリエンジイル基が好ましい。また、全ての二重結合がトランス結合したポリエンジイル基、若しくは二重結合のうちの1個がシス結合であり、他の全ての二重結合がトランス結合したポリエンジイル基が好ましい。より具体的には、ポリエンジイル基として、-CH=CH-CH=CH-CH=; -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH=; -CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=; 又は -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH=CH-CH=; -CH=CH-(cis)CH=CH-CH=; -CH=CH-(cis)C(CH₃)=CH-CH=; -CH=CH-(cis)CH=CH-CH=CH-CH=; 又は -CH=CH-(cis)C(CH₃)=CH-CH=CH-CH= (式中、(cis)と表記された右側の二重結合はシス結合であり、表記のない二重結合はすべてトランス結合である)などを用いることができる。

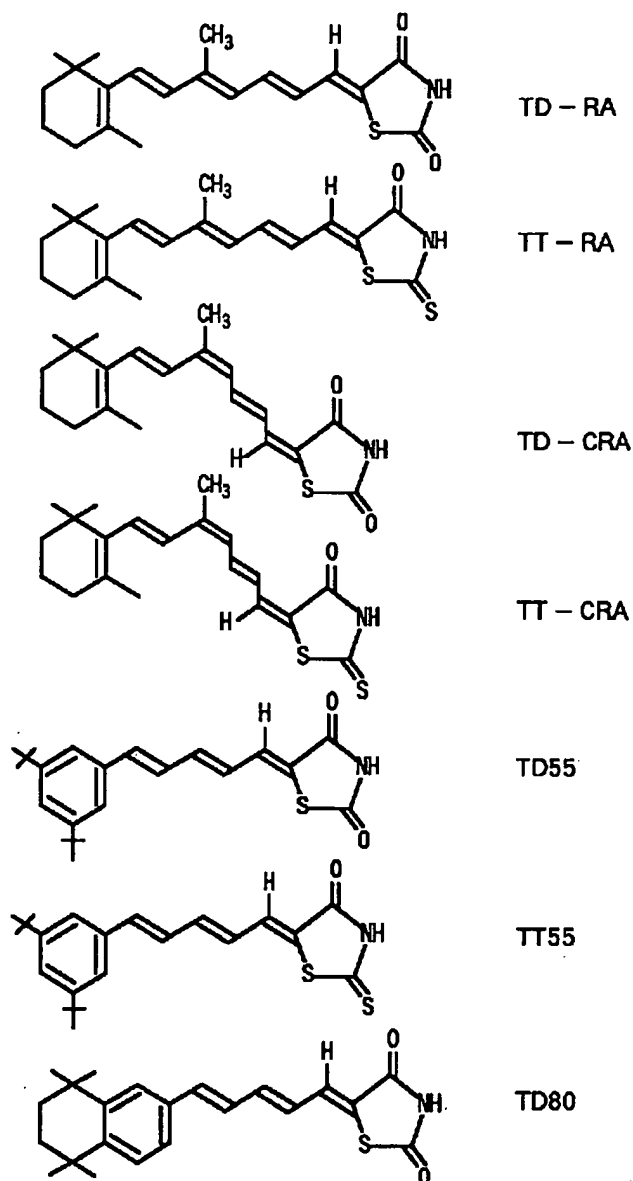
【0011】Qは置換基を有することもあるシクロヘキセニル基又は置換基を有することもあるフェニル基を示す。シクロヘキセニル基としては、例えば、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基などを用いることができるが、Yで示されるポリエンジイル基と共役可能な二重結合を有するシクロヘキセン-1-イル基が好ましい。シクロヘキセニル基が置換基を有する場合、置換基の種類、個数及び置換位置は特に限定されないが、例えば、直鎖又は分枝鎖のC₁₋₆アルキル基、好ましくはメチル基が1個ないし4個置換していることが好ましい。より具体的には、2-メチルシクロヘキセン-1-イル基、2,6-ジメチルシクロヘキセン-1-イル基、6,6-ジメチルシクロヘキセン-1-イル基、2,6,6-トリメチルシクロヘキセン-1-イル基などを用いることができる。

【0012】Qが置換基を有するフェニル基を示す場合、置換基の種類、個数及び置換位置は特に限定されないが、例えば、直鎖又は分枝鎖のC₁₋₆アルキル基、好ましくはエチル基、イソプロピル基、又はtert-ブチル基などのアルキル基が1個ないし3個置換していることが好ましい。例えば、3-イソプロピルフェニル基、3,5-ジイソプロピルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、3,5-ジ-tert-ブチルフェニル基などを用いることができる。また、フェニル基上には5又は6員のシクロアルキル環が形成されていてもよく、該シクロアルキル環は1個または2個以上のC₁₋₄アルキル基を有していてもよく、例えば、2~4個のメチル基、好ましくは4個のメチル基を有していてもよい。例えば、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環、5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

【0013】本発明の化合物は塩基付加塩を形成する場合があり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などとして存在することがあるが、このような塩は本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物は、ポリエンジイル基、シクロヘキセニル基、及び/又はフェニル基上に置換する置換基の種類に応じて、1個または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、これらの不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。さらに、ポリエンジイル基に存在する1個又は2個以上の二重結合のシス又はトランス結合に基づく任意の幾何異性体、及び幾何異性体の任意の混合物も本発明の範囲に包含される。遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

【0014】上記一般式(I)で示される本発明の化合物のうち、好ましい化合物として以下の化合物を挙げることができるが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

【化3】



【0015】本発明の化合物の製造方法については、上記の代表的な化合物について実施例に具体的に示されている。例えば、 β -イオノンの側鎖を Horner-Emmons 反応で増炭して all-trans 型のエステル体、又は 9-cis 型のエステル体を製造した後、エステルを還元してアルコール体に変換し、さらにアルデヒド体に変換して Knoevenagel 反応に付してチアゾリジン環を付加することができる。当業者は、これらの実施例を参照することにより、また、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は上記一般式 (I) で示される本発明の化合物に包含される任意の化合物を容易に製造することが可能である。

【0016】本発明の化合物はレチノイド様の生物作用、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などを有しており、ビタミン A 欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のた

めの医薬の有効成分として用いることができる。本発明の化合物からなる医薬は、それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することが好ましい。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。

【0017】上記の医薬組成物は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0018】本発明の医薬の投与量は特に限定されず、レチノイン酸などを医薬として用いる場合の投与量に準じて、またはその投与量を参考にして適宜選択することが可能であるが、患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することが望ましい。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ~ 1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に好ましい例として具体的に示した化合物の番号に対応している。

【0020】例1：(Z)-5-[[(E,E,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル]-メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン (TD-RA) の製造

(E)-トリエチルホスホクロトネート

100 ml ナスフラスコに蒸留したトリエチルホスファイト 23.9 g (0.130 mol, 1.5 eq.) を入れ、125℃に加熱して攪拌しながら (E)-エチルプロモクロトネート (75%) 25.1 g (0.097 mol) を10分間かけて滴下した。滴下中にエチルプロマイドの発生が認められた。滴下終了後、1時間30分反応を継続した後に放冷した。減圧蒸留して (E)-トリエチルホスホクロトネート 16.6 g (0.066 mol, y. 68.0 %) を得た。

bp. 138℃/3 mmHg

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃)、1.32 (6H, t, J = 7.1 Hz, CH₃C(=O)H₂O)、2.74 (2H, ddd, ²J_{PC} = 22.3 Hz, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz, PCH₂)、4.12 (4H, m, CH₃CH₂O)、4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃)、5.95 (1H, ddt, J = 15.4 Hz, 5.1 Hz, 1.5 Hz, CH=CHCO₂)、6.86 (1H, td, J = 15.4 Hz, 7.7 Hz, CH=CHCO₂)

【0021】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル、及び (E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル (方法その1)

100 ml 三頸フラスコ中に NaH (油中 60%) 0.834 g (20.87 mmol, 1.0 eq.) を加えて n-ヘキサンで3回洗浄し、アルゴンで置換した。THF 15 ml を加え、室温下に攪拌しながら THF 4 ml に溶解した (E)-トリエチル・ホスホクロトネート 5.206 g (20.805 mmol, 1.0 eq.) と追加の THF 1 ml を20分かけて滴下し、アルミホイル箔で遮光した。滴下の途中で気体が発生が認められた。1時間後、THF 4 ml に溶解した蒸留後の β-イオノン 4.001 g (20.807 mmol) と追加の THF 1 ml を20分かけて反応混合物に氷冷攪拌下で滴下した。アルミホイル箔で遮光し

て室温で攪拌を続けた。1時間後、50℃に加熱して攪拌を始め、15時間後に反応を止めて放冷した。

【0022】氷水 100 ml に反応液を滴下し、酢酸エチル 100 ml で三回抽出し、飽和食塩水 100 ml で一度洗った後、有機相を乾燥して溶媒を留去して焦げ茶色オイル 5.223 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 10 : 1) で精製し、橙色オイルの目的物 0.815 g (2.857 mmol, 収率 13.7 %) を得た。(E):(Z) = 54 : 46。E 体の ¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.03 (6H, s, CH₃)、1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃)、1.48 (2H, m, CH₂)、1.61 (2H, m, CH₂)、1.71 (3H, s, CH₃C=C)、2.03 (2H, t, J = 5.9 Hz, CH₂)、2.04 (3H, s, CH₃C=CHCH=)、4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃)、5.87 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH=CHCCH₃=)、6.15 (1H, d, J = 12.8 Hz, =CCH=CH)、6.15 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CHCCH₃=)、6.39 (1H, d, J = 15.8 Hz, =CHCH=CH)、7.72 (1H, dd, J = 15.0 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CH)

Z 体の ¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.03 (6H, s, CH₃)、1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃)、1.48 (2H, m, CH₂)、1.61 (2H, m, CH₂)、1.73 (3H, s, CH₃C=C)、2.03 (2H, t, J = 5.9 Hz, CH₂)、2.04 (3H, s, CH₃C=CHCH=)、4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃)、5.81 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH=CHCCH₃=)、6.06 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH)、6.35 (1H, d, J = 15.0 Hz, =CHCH=CH)、6.72 (1H, d, J = 16.1 Hz, CH=CHCCH₃)、7.79 (1H, dd, J = 15.0 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CH)

【0023】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル、及び (E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル (方法その2)

20 ml 二頸フラスコ中に (E)-トリエチル・ホスホクロトネート 0.443 g (1.771 mmol, 1.0 eq.) を加え、アルゴンで置換した。THF 2 ml を加えて溶解し、-65℃に冷却して 1.6 M n-BuLi (1.5 M として計算) 1.2 ml (1.8 mmol, 1.0 eq.) を3分間かけて滴下した。2時間後、同温で反応混合物に β-イオノン 0.354 g (1.824 mmol) の THF 1 ml 溶液と追加の THF 1 ml を7分間かけて滴下した。徐々に温度を室温まで上昇させ、19時間後に反応液を氷水 50 ml に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 100 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して濃赤色液体 0.450 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 20 : 1) で精製して黄色オイルの目的物 0.040 g (0.139 mmol, y. 7.6%) を得た。(E):(Z) = 55 : 45。

【0024】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル、及び (E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリ

メチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル (方法その3)

30 ml 三頸フラスコをアルゴン置換した後、THF 2 ml を入れ、ジイソプロピルアミン 0.2 ml (1.56 mmol, 1.0 eq.) を室温で加えた。この溶液に -65℃ の冷却下で 1.6 M *n*-BuLi (1.5 M として計算) 1.0 ml (1.56 mmol, 1.0 eq.) を攪拌しながら加え、0℃ で15分間攪拌してリチウムジイソプロピルアミンを調製した。THF 1 ml に溶解した (E)-トリエチル・ホスホノクロトネート 0.391 g (1.561 mmol, 1.0 eq.) と追加の THF 1 ml を -78℃ で上記の溶液に4分間かけて滴下した。1時間後、-70℃ で THF 1 ml に溶解した β -イオノン 0.300 g (1.560 mmol) と追加の THF 1 ml を5分間かけて上記の混合物に滴下した。徐々に温度を室温まで上昇させ、18時間後に反応液を2 N HCl 50 ml に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して褐色液体 0.600 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 20 : 1) で精製し、黄色オイルの目的物 0.041 g (0.142 mmol, y. 9.1%) を得た。(E) : (Z) = 57 : 43。

【0025】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル、及び、(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステル (方法その4)

300 ml ビーカーに 5% HCl 60 ml を入れ、亜鉛末 50 g を加えて3分間激しく攪拌した。5% HCl をデカントした後、精製水 60 ml で3回、アセトン 40 ml で2回、乾燥エーテル 40 ml で2回、順次デカントしながら洗浄した。得られた亜鉛末を室温下に減圧乾燥し、さらに 70℃ の減圧下で一晩乾燥させた。30 ml 二頸フラスコに上記の亜鉛末 0.222 g (3.398 mmol, 1.3 eq.)、結晶ヨウ素 0.002 g (0.009 mmol) を入れ、アルゴン置換した。この混合物に乾燥ベンゼン 6 ml を加えて 95℃ で攪拌しながら、乾燥ベンゼン 1 ml に溶解した (E)-エチル 4-プロモクロトネート (75%) 0.872 g (3.386 mmol, 1.3 eq.) と追加の乾燥ベンゼン 1 ml を5分間かけて滴下した。

【0026】直ちに、乾燥ベンゼン 1 ml に溶かした β -イオノン 0.498 g (2.586 mmol) と追加の乾燥ベンゼン 1 ml を5分間かけて上記混合物中に滴下し、6時間反応を継続した。放冷後の反応液を 5% 酢酸水溶液に滴下した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 40 ml で1回、水 30 ml で1回、飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した後、乾燥して溶媒を留去し、橙色液体 0.871 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 20 : 1) で精製して黄色オイルの目的物と夾雑物の混合物 0.345 g を得た。目的生成物に於いて、(E) : (Z) = 66 : 34。

【0027】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-

1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン -1-オール、及び、(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン -1-オール

30 ml 二頸フラスコに、(E,E,E)-及び(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン酸エチルエステルの混合物 ((E) : (Z) = 54 : 46) 0.118 g (0.415 mmol) を入れ、アルゴン置換した。混合物に THF 4 ml を加え、-60℃ で攪拌しながらジイソプロピルアルミニウムヒドリド (1.0 M トルエン溶液) 1.2 ml (1.2 mmol, 3.0 eq.) を3分間かけて滴下した。5分後に反応液を1 N HCl 50 ml に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄し、乾燥した後に溶媒を留去して橙色オイル 0.123 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製して黄色オイルの Z 体 0.021 g (0.085 mmol, y. 20.4%)、黄色オイルの E 体 0.020 g (0.082 mmol, y. 19.6%) を得た。

【0028】E 体の $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.02 (6H, s, CH_3)、1.46 (2H, m, CH_2)、1.61 (2H, m, CH_2)、1.70 (3H, s, CH_3)、1.93 (3H, s, CH_3)、2.01 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2)、4.24 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, CH_2OH)、5.86 (1H, td, $J = 15.0$ Hz, 5.9 Hz, $=\text{CHCH}=\text{CH}$)、6.04 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, $=\text{CHCH}=\text{C}$ H)、6.08 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CCH}_3=$)、6.17 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CCH}_3=$)、6.64 (1H, dd, $J = 15.0$ Hz, 11.4 Hz, $=\text{CHCH}=\text{CH}$)

Z 体の $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.02 (6H, s, CH_3)、1.47 (2H, m, CH_2)、1.63 (2H, m, CH_2)、1.72 (3H, s, CH_3)、1.93 (3H, s, CH_3)、2.02 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2)、4.22 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, CH_2OH)、5.80 (1H, td, $J = 15.0$ Hz, 6.1 Hz, $=\text{CHCH}=\text{C}$ H)、5.96 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, $=\text{CHCH}=\text{CH}$)、6.18 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CCH}_3=$)、6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CCH}_3=$)、6.73 (1H, dd, $J = 15.0$ Hz, 11.4 Hz, $=\text{CHCH}=\text{CH}$)

【0029】(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエンール 30 ml ナスフラスコに、(E,E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエン -1-オール 0.248 g (1.005 mmol) を乾燥ジクロルメタン 15 ml を加えて溶かし、活性 MnO_2 (約85%) 1.639 g (16.021 mmol, 15.9 eq.) を加えて室温で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して黄色オイル 0.163 g (0.668 mmol, y. 66.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.04 (6H, s, CH_3)、1.48 (2H, m, CH_2)、1.63 (2H, m, CH_2)、1.73 (3H, s, CH_3)、2.04 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2)、2.10 (3H, s, CH_3)、6.21 (1H, dd, $J = 15.0$ Hz, 8.1 H

z, =CHCH=CH), 6.21 (1H, d, J = 16.1 Hz, CH=CH-CCH₃=), 6.29 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH), 6.51 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃), 7.54 (1H, dd, J = 15.0 Hz, 11.7 Hz, =CHCH=CH), 9.61 (1H, d, J = 8.1 Hz, CHO)

【0030】(Z)-5-[[[(E,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル]-メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン (TD-RA)

10 ml ナスフラスコに (E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール 0.026 g (0.104 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 0.013 g (0.114 mmol, 1.1 eq.) を加え、乾燥トルエン 0.5 ml を加えて溶解した。この溶液にピペリジン 0.008 g (0.095 mmol, 0.9 eq.) 及び酢酸 0.006 g (0.093 mmol, 0.9 eq.) を乾燥トルエン 2 ml に溶解して加え、120℃で2時間攪拌した後に放冷し、氷水 25 ml に反応液を滴下して混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄して乾燥後に溶媒を留去して赤色オイル 0.060 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し、橙色粗結晶 0.014 g (0.042 mmol, y. 39.9%) を得た。ジクロルメタン及びn-ヘキサンの混合物から再結晶して赤色パウダーを得た。mp. 202-203 °C

【0031】¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.04 (6H, s, CH₃), 1.47 (2H, m, CH₂), 1.62 (2H, m, CH₂), 1.72 (3H, s, CH₃), 2.03 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂), 2.05 (3H, s, CH₃), 6.15 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CH=), 6.18 (1H, d, J = 16.1 Hz, CH=CH-CCH₃=), 6.22 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH=), 6.43 (1H, d, J = 15.7 Hz, CH=CH-CCH₃=), 7.11 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 11.7 Hz, =CHCH=CH=), 7.47 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH=), 8.06 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1668 cm⁻¹ (C=O), 1732 cm⁻¹ (C=O), 2890 cm⁻¹ (CH)

HRMASS ; Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S : 343.1607. Found : 343.1617

Anal. Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S · 1/4H₂O : C; 69.03, H; 7.39, N; 4.02. Found : C; 69.21, H; 7.48, N; 3.95

【0032】例2 : (Z)-5-[[[(E,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル]メチレン]-2-チオキノ-4-チアゾリジノン (TT-RA) の製造

10 ml ナスフラスコに (E,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール 0.030 g (0.121 mmol)、2-チオキノ-4-チアゾリジノン 0.019 g (0.139 mmol, 1.1 eq.) を入れ、乾燥トルエン 0.5 ml を加えて溶解した。この溶液にピペリジン 0.008 g (0.088 mmol, 0.7 eq.) 及び AcOH 0.00

6 g (0.093 mmol, 0.8 eq.) を乾燥トルエン 2.5 ml に溶解して加え、120 °Cで40分攪拌した。氷水 30 ml に放冷した反応液を滴下し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した後、乾燥して溶媒を留去し、赤色オイル 0.053 g を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 5:1) にて精製し、赤色粗結晶 0.011 g (0.031 mmol, y. 26.0%) を得た。ジクロルメタン及びn-ヘキサンの混合物から再結晶して赤紫色パウダーを得た。mp. 206-207 °C

【0033】¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.04 (6H, s, CH₃), 1.48 (2H, m, CH₂), 1.62 (2H, m, CH₂), 1.73 (3H, s, CH₃), 2.04 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂), 2.04 (3H, s, CH₃), 6.16 (1H, dd, J = 13.9 Hz, 12.5 Hz, =CHCH=CH=), 6.20 (1H, d, J = 16.1 Hz, CH=CH-CCH₃=), 6.24 (1H, d, J = 12.1 Hz, =CHCH=CH=), 6.47 (1H, d, J = 16.1 Hz, CH=CH-CCH₃=), 7.16 (1H, dd, J = 13.9 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CH=), 7.32 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH=), 9.20 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1205 cm⁻¹ (S=C), 1689 cm⁻¹ (C=O), 2900 cm⁻¹ (CH)

HRMASS ; Calcd for C₂₀H₂₅NOS₂ : 359.1409. Found : 359.1404

Anal. Calcd for C₂₀H₂₅NOS₂ · 1/4H₂O : C; 65.98, H; 7.06, N; 3.85. Found : C; 66.04, H; 7.10, N; 3.72

【0034】例3 : (Z)-5-[[[(E,Z,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル]-メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン (TD-CRA) の製造

(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール

50 ml ナスフラスコに (E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール -1-オール 0.342 g (1.388 mmol) を入れ乾燥ジクロルメタン 10 ml を加えて溶解した。この溶液に活性 MnO₂ (約85%) 2.147 g (20.986 mmol, 15.1 eq.) を加え、室温で5時間30分攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を濃縮して黄色オイル 0.300 g (1.226 mmol, y. 88.3%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.05 (6H, s, CH₃), 1.49 (2H, m, CH₂), 1.63 (2H, m, CH₂), 1.76 (3H, s, CH₃), 2.06 (2H, t, J = 6.2 Hz, CH₂), 2.08 (3H, s, CH₃), 6.11 (1H, dd, J = 14.8 Hz, 7.9 Hz, =CHCH=CH=), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CH=), 6.48 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=), 6.72 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=), 7.61 (1H, dd, J = 15.0 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CH=), 9.59 (1H, d, J = 8.1 Hz, CHO)

【0035】(Z)-5-[[[(E,Z,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリ

メチル -1-シクロヘキセン -1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル]-メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン 10 ml ナスフラスコに(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル -1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール 0.048 g (0.198 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 0.027 g (0.229 mmol, 1.6 eq.)を加え、乾燥トルエン 0.5 ml を加えて溶解した。この溶液にピペリジン 0.009 g (0.101 mmol, 0.5 eq.)と AcOH 0.006 g (0.103 mmol, 0.5 eq.) の乾燥トルエン溶液 3.5 ml を加えて、120℃で2時間30分攪拌した。反応液を氷水 30 ml に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水30 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して赤色オイル 0.083 gを得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、赤色オイルの 9-Z体 0.017 g、赤色粗結晶の9-E体 0.018 g (0.054 mmol, y. 27.0%) を得た。9-Z 体をジクロルメタン及びn-ヘキサンの混合物から再結晶して橙色パウダー 0.008 g (0.023 mmol, y. 11.8%) を得た。mp. 195-196 °C

【0036】¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.05 (6H, s, CH₃)、1.49 (2H, m, CH₂)、1.63 (2H, m, CH₂)、1.76 (3H, s, CH₃)、2.05 (2H, m, CH₂)、2.05 (3H, s, CH₃)、6.08 (1H, dd, J = 14.7 Hz, 11.7 Hz, =CHCH=CHCH=)、6.13 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CHCH=)、6.41 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=)、6.68 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=)、7.20 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 12.1 Hz, =CHCH=CHCH=)、7.46 (1H, d, J = 12.1 Hz, =CHCH=CHCH=)、8.11 (1H, bs, NH)
IR (KBr) 1680 cm⁻¹ (C=O)、1730 cm⁻¹ (C=O)、2900 cm⁻¹ (CH)

HRMASS ; Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S : 343.1607. Found : 343.1623

Anal. Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S : C; 69.94, H; 7.34, N; 4.08. Found: C; 70.20, H; 7.60, N; 3.79

【0037】例4 : (Z)-5-[[(E,Z,E)-3-メチル-1-(2,6,6-トリメチル -1-シクロヘキセン -1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエン]-6-イル] メチレン]-2-チオキソ -4-チアゾリジノン (TT-CRA) の製造

10 ml ナスフラスコに(E,Z,E)-5-メチル-7-(2,6,6-トリメチル -1-シクロヘキセン -1-イル)-2,4,6-ヘプタトリエナール 0.102 g (0.418 mmol)、2-チオキソ-4-チアゾリジノン 0.061 g (0.459 mmol, 1.1 eq.)を入れ、乾燥トルエン 2 ml を加えて溶解した。この溶液にピペリジン 0.007 g (0.087 mmol, 0.2 eq.)とAcOH 0.005 g (0.005 mmol, 0.2 eq.) を乾燥トルエン 2 ml に溶解して加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水 30 ml に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した後、乾燥して溶媒を留去して濃赤色オイル 0.164 gを得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 5 : 1)

で精製して濃赤色オイルの 9-Z体 0.050 g、濃赤色粗結晶の 9-E体 0.031 g (0.086 mmol, y. 20.6%) を得た。9-Z 体をジクロルメタンとn-ヘキサンの混合物から再結晶して黒色パウダー 0.030 g (0.082 mmol, y. 19.6%) を得た。mp. 131-132 °C

【0038】¹H-NMR (400MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.05 (6H, s, CH₃)、1.48 (2H, m, CH₂)、1.64 (2H, m, CH₂)、1.76 (3H, s, CH₃)、2.05 (3H, s, CH₃)、2.06 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH₂)、6.10 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 11.7 Hz, =CHCH=CHCH=)、6.14 (1H, d, J = 13.2 Hz, =CHCH=CH-CH=)、6.48 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=)、6.70 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CCH₃=)、7.24 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 11.7 Hz, =CHCH=CHCH=)、7.31 (1H, d, J = 11.7 Hz, =CHCH=CHCH=)、9.24 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1210 cm⁻¹ (S=C)、1680 cm⁻¹ (C=O)、2940 cm⁻¹ (CH)

HRMASS ; Calcd for C₂₀H₂₅NOS₂ : 359.1409. Found : 359.1374

【0039】例5 : (Z)-5-[[(E,E)-1-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル) フェニル]-1,3-ブタジエン -5-イル] メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン (TD55) の製造
3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル) ベンズアルデヒド 1000 ml ナスフラスコに3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル) トルエン 20.3 g (0.099 mol) を取り、AcOH 200 ml を加えて溶解し、沸騰水浴上で加熱攪拌した。この溶液に、Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ 217.5 g (0.397 mol, 4.0 eq.) を温水 200 ml に溶解した溶液を攪拌しながら20分かけて滴下した。1時間後、反応液を放冷して水 200 ml で希釈し、ジクロルメタンで3回抽出した。有機相を2 N NaOHで2回、水 200 ml で1回、飽和食塩水 200 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して黄色液体 33.1 g を得た。オープンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : CH₂Cl₂ = 2 : 1)で精製し、黄色液体 12.8 g (0.059 mol, y. 59.1%)を得た。n-ヘキサンから結晶化して昇華性の白色針状晶を得た。mp. 85-86 °C¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.37 (18H, s, CH₃)、7.71 (1H, t, J = 1.8 Hz, ArH)、7.73 (2H, d, J = 1.8 Hz, ArH)、10.01 (1H, s, CHO). IR (KBr) 1682 cm⁻¹ (C=O)、2930 cm⁻¹ (CH)

【0040】(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル) フェニル]-2,4-ペンタジエン酸エチルエステル (方法その1)

30 ml 二頸フラスコにNaH (油中 60%) 0.037 g (0.928 mmol, 1.0 eq.) を加え、n-ヘキサンで三回洗浄してアルゴン置換した。THF 2 ml を加え、室温にて攪拌しながら THF 1 ml に溶解した(E)-トリエチル・ホスホノクロトネート 0.230 g (0.921 mmol, 1.0 eq.)と追加の THF 1 ml を7分かけて滴下した。滴下の途中で気体の発生が認められた。1時間後、この反応液にTHF 1 ml に溶

解した3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)ベンズアルデヒド 0.200 g (0.916 mmol) と追加の THF 1 ml を氷冷下で攪拌しながら12分かけて滴下し、その後、室温で1時間反応を継続した。この混合物を 50 °Cで攪拌し、3時間30分後に 70 °Cに昇温して攪拌した後に放冷した。反応混合物を氷水 50 mlに滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 30 mlで1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して焦げ茶色液体 0.266 gを得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : CH_2Cl_2 = 1 : 1)で精製し、透明オイルの目的物 0.041 g (0.129 mmol, y. 14.1%)を得た。(E) 体のみ得られた。n-ヘキサンから結晶化して透明プリズム晶を得た。mp. 71°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1.34 (18H, s, CH_3)、4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、5.99 (1H, d, J = 15.4 Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$)、6.87 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 10.4 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、6.91 (1H, d, J = 15.4 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、7.31 (2H, d, J = 1.8 Hz, ArH)、7.40 (1H, t, J = 1.8 Hz, ArH)、7.46 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 10.1 Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$)

IR (KBr) 1698 cm^{-1} (C=O)、2920 cm^{-1} (CH)
Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C; 80.21, H; 9.62. Found : C; 79.93, H; 9.47

【0041】(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸エチルエステル (方法その2)

300 ml三頸フラスコに(E)-トリエチル・ホスホノクロトネート 12.6 g (50.194 mmol, 2.0 eq.)を入れ、アルゴン置換した。THF 30 mlを加えて溶解し、溶液を -78°Cに冷却して1.6 M n-BuLi (1.5 Mとして計算) 33.5 ml (50.3 mmol, 2.0 eq.)を7分間かけて滴下した。1時間後、同温で THF 10 mlに溶解した3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)ベンズアルデヒド 5.5 g (25.144 mmol)と追加のTHFを11分間かけて滴下した。5時間反応を継続して徐々に温度をあげ、内温が -7°Cになった時点で反応液を氷水 500 mlに滴下し、酢酸エチル 300 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 300 mlで1回洗浄し、脱水後に溶媒を留去して赤色液体 18.3 gを得た。オープンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : CH_2Cl_2 = 1 : 1)で精製して黄色オイル 4.4 g (13.989 mmol, y. 55.6%)を得た。(E) 体のみ得られた。

【0042】(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オール 200 ml三頸フラスコをアルゴン置換した後、(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸エチルエステル 4.202 g (13.362 mmol)を THF 30 mlに溶解して加え、-78°Cで攪拌しながらジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.0 M トルエン溶液) 4.0.0 ml (40.0 mmol, 3.0 eq.)を13分間かけて滴下し

た。11分後に反応液を1 N HCl 300 mlに滴下し、酢酸エチル300 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 300 mlで1回洗浄し、乾燥した後に溶媒を留去して黄色オイル 3.585 g (13.160 mmol, y. 98.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.34 (18H, s, CH_3)、4.26 (2H, d, J = 7.3 Hz, CH_2OH)、5.97 (1H, td, J = 15.0 Hz, 5.9 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$)、6.43 (1H, d, J = 15.0 Hz, 10.3 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$)、6.60 (1H, d, J = 15.8 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、6.79 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 10.4 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、7.25 (2H, d, J = 1.8 Hz, ArH)、7.33 (1H, t, J = 1.8 Hz, ArH)

【0043】(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オール 300 mlナスフラスコに、(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オール 3.504 g (12.863 mmol)を乾燥ジクロロメタン 100 mlに溶解して加え、活性 MnO_2 (約85%) 13.6 g (132.7 mmol, 10.4 eq.)を加えて室温で2時間30分攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を濃縮して黄色オイル 3.395 g (12.516 mmol, y. 97.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.35 (18H, s, CH_3)、6.28 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 7.9 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHO}$)、7.00 (1H, dd, J = 15.4 Hz, 9.5 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、7.06 (1H, d, J = 15.4 Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}-$)、7.28 (1H, d, J = 15.2 Hz, 9.7 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHO}$)、7.35 (2H, d, J = 1.8 Hz, ArH)、7.44 (1H, t, J = 1.8 Hz, ArH)、9.62 (1H, d, J = 7.7 Hz, CHO)

【0044】(Z)-5-[[(E,E)-1-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1,3-ブタジエン-5-イル]メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン

100 mlナスフラスコに(E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン-1-オール 1.033 g (3.819 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 0.494g (4.214 mmol, 1.1 eq.)を入れ、乾燥トルエン 10 mlを加え、さらに、ピペリジン 0.097 g (1.143 mmol, 0.3 eq.)と AcOH 0.069 g (1.150 mmol, 0.3 eq.)を乾燥トルエン 10 mlに溶解して加えた。この混合物を 120°Cで2時間攪拌した後、反応液を氷水 300 mlに滴下して酢酸エチル200 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 200 mlで1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して橙色粗結晶 3.631gを得た。酢酸エチルとn-ヘキサンの混合物から再結晶して淡橙色鱗状晶 0.607g (1.642 mmol, y. 43.0%)を得た。mp. 254-255 °C

【0045】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.34 (18H, s, CH_3)、6.28 (1H, dd, J = 14.2 Hz, 11.7 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$)、6.91 (1H, dd, J = 13.9 Hz, 11.7 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$)、6.92 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 12.1 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$)、6.95 (1H, d, J = 15.4 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$)、7.31 (2H, d, J = 1.5 Hz, ArH)、7.40 (1H, t, J = 1.7 Hz, ArH)、7.47 (1H, d, J = 11.7 Hz

z), 8.33 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1682 cm^{-1} (C=O), 1730 cm^{-1} (C=O), 2910 cm^{-1} (CH)

HRMASS; Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: 369.1764. Found : 369.1779

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: C; 71.51, H; 7.36, N; 3.79. Found : C; 71.47, H; 7.44, N; 4.06

【0046】例6 : (Z)-5-[[(E,E)-1-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1,3-ブタジエン-5-イル]メチレン]-2-チオキソ-4-チアゾリジノン (TT55) の製造

100 mlナスフラスコに (E,E)-5-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ペンタジエナール 1.005 g (3.718 mmol)、2-チオキソ-4-チアゾリジノン 0.545 g (4.093 mmol, 1.1 eq.) を入れ、乾燥トルエン 10 ml を加えた。この溶液に、ピペリジン 0.095 g (1.110 mmol, 0.3 eq.) と AcOH 0.068 g (1.123 mmol, 0.3 eq.) を乾燥トルエン 10 ml に溶解して加え、120 °C で2時間攪拌した。反応混合物を氷水 300 ml に滴下して酢酸エチル 200 ml で3回抽出した。有機相を飽和食塩水 200 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して赤橙色粗結晶 1.887 g を得た。酢酸エチルとn-ヘキサン混合物から再結晶して橙色針状晶 0.376 g (0.974 mmol, y. 26.2%) を得た。また、ジクロルメタンとn-ヘキサンの混合物から再結晶して橙色パウダーを得た。mp. 226-228 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.35 (18H, s, CH_3), 6.29 (1H, dd, $J = 14.3$ Hz, 12.1 Hz, $\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}$), 6.93 (1H, dd, $J = 15.8$ Hz, 12.6 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.95 (1H, dd, $J = 18.5$ Hz, 12.3 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.98 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 7.31 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 7.32 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, ArH), 7.42 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, ArH), 9.14 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1210 cm^{-1} (S=C), 1688 cm^{-1} (C=O), 2920 cm^{-1} (CH)

HRMASS; Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NOS}_2$: 385.1535. Found : 385.1537

【0047】例7 : (Z)-5-[[(E,E)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-1,3-ブタジエン-5-イル]メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン (TD80) の製造

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン

300 mlナスフラスコに2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサン 20.8 g (0.115 mol) を乾燥トルエン 100 ml に溶解して加え、氷冷下攪拌しながら AlCl_3 1.181 g (8.106 mmol) を5分間かけて加えた。1時間後に反応を停止し、反応液を氷水 500 ml に滴下してエーテル 500 ml で3回抽出した。有機相を水 300 ml で1回、1 N 炭酸ナトリウム水溶液 300 ml で1回、飽和食塩水 300 ml

で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して黄色液体 26.1 g を得た。減圧蒸留して昇華性の透明粗結晶 16.5 g (0.081 mol, y. 70.8%) を得た。メタノールより再結晶して白色針状晶を得た。mp. 33-34 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.26 (6H, s, C_6H_5), 1.27 (6H, s, CH_3), 1.67 (4H, s, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH)

【0048】5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンカルボアルデヒド

1000 ml ナスフラスコに1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン 16.2 g (0.080 mol) を入れ、AcOH 200 ml を加えて溶解した。 $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ 175.6 g (0.320 mol, 4.0 eq.) を温水 200 ml に溶解し、沸騰水浴上で攪拌しながら上記の溶液に50分かけて滴下し攪拌を続けた。滴下終了後から1時間後に反応を停止し、放冷した反応混合物に水 200 ml を加えて希釈し、ジクロルメタンで抽出した。有機相を2 N NaOH で2回洗浄した後、水 200 ml で1回、飽和食塩水 200 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して黄色液体 20.8 g を得た。オープンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$) にて精製し、淡黄白色粗結晶 13.6 g (0.062 mol, y. 76.9%) を得た。n-ヘキサンから再結晶して白色板状晶を得た。mp. 52-53 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.31 (6H, s, C_6H_5), 1.33 (6H, s, CH_3), 1.72 (4H, s, CH_2), 7.46 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.63 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 1.8 Hz, ArH), 7.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, ArH), 9.95 (1H, s, CHO)

【0049】(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-2,4-ペンタジエン酸エチルエステル

300 ml三頸フラスコに(E)-トリエチル・ホスホノクロトネート 12.591 g (50.339 mmol, 2.0 eq.) を入れ、アルゴン置換した。THF 30 ml を加えて溶解し、-78 °C で1.6 M n-BuLi (1.5 Mとして計算) 33.5 ml (50.3 mmol, 2.0 eq.) を20分間かけて滴下した。3時間後に同温で5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンカルボアルデヒド 5.549 g (25.169 mmol) をTHF 10 ml に溶解して13分間かけて滴下した。17時間反応を継続して徐々に温度をあげ、内温が7 °Cの時点で反応液を氷水 500 ml に滴下して酢酸エチルで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 300 ml で1回洗浄し、乾燥後に溶媒を留去して赤橙色粗結晶 12.242 g を得た。オープンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$) で精製し、白色粗結晶 5.382 g (17.226 mmol, y. 68.4%) を得た。(E) 体のみ得られた。白色プリズム (n-hexane)

mp. 81-82 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3 / TMS) δ 1.28 (6H, s, C_6H_5)

H₃), 1.30 (6H, s, CH₃), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.69 (4H, s, CH₂), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.97 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH=CHCO₂Et), 6.82 (1H, dd, J = 15.4 Hz, 9.9 Hz, ArCH=CH-), 6.88 (1H, d, J = 15.8 Hz, ArCH=CH-), 7.26 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, ArH), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz, ArH), 7.44 (1H, dd, J = 15.4 Hz, 9.9 Hz, CH=CHCO₂Et)
 Anal. Calcd for C₂₁H₂₈O₂: C, 80.73, H, 9.03, Found: C, 80.92, H, 8.93

【0050】(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエン -1-オール

200 ml三頸フラスコに(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエン酸エチルエステル 4.9496 g (15.841mmol) を入れ、アルゴンで置換した。THF 30 mlを加えて溶解し、-78℃で攪拌しながら、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.0 M トルエン溶液) 47.5 ml(47.5 mmol, 3.0 eq.)を15分間かけて滴下した。23分後に反応を停止し、反応液を1 N HCl 300 mlに滴下して酢酸エチル300 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 300 ml で1回洗淨し、乾燥後に溶媒を留去して淡黄白色粗結晶 4.252 g (15.665 mmol, y. 98.9%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.27 (6H, s, CH₃), 1.29 (6H, s, CH₃), 1.68 (4H, s, CH₂), 4.24 (2H, d, J = 5.9 Hz, CH₂OH), 5.94 (1H, td, J = 15.0 Hz, 6.0 Hz, CH=CHCH₂OH), 6.41 (1H, dd, J = 15.4 Hz, 10.6 Hz, CH=CHCH₂OH), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz, ArCH=CH-), 6.73 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 10.4 Hz, ArCH=CH-), 7.20 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz, ArH), 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz, ArH)

【0051】(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエンール

300 mlナスフラスコに(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエン -1-オール 4.178 g (15.391 mmol)を乾燥メチレンクロライド 100 ml に溶解して加え、活性 MnO₂ (約 85%) 15.7 g (153.9 mmol, 10.0 eq.)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して黄色オイル 3.799 g (14.100 mmol, y. 91.6%)を得た。n-ヘキサンより結晶化して黄色板状晶を得た。mp. 82-83℃。

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.29 (6H, s, CH₃), 1.31 (6H, s, CH₃), 1.70 (4H, s, CH₂), 6.26 (1H, dd, J = 15.0 Hz, 8.1 Hz, CH=CHCHO), 6.95 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 9.0 Hz, ArCH=CH-), 7.00 (1H, d, J = 14.7 Hz, ArCH=CH-), 7.26 (1H, dd, J = 15.4 Hz, 8.8 Hz, CH=CHCHO), 7.30 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 1.

8 Hz, ArH), 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.29 (1H, d, J = 1.5 Hz, ArH), 9.61 (1H, d, J = 8.1 Hz, CHO)

【0052】(Z)-5-[[(E,E)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-1,3-ブタジエン -5-イル] メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン
 100 mlナスフラスコに(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエンール 0.984 g (3.651 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 0.470 g (4.014 mmol, 1.1 eq.)を入れ、乾燥トルエン 10 mlを加えた。この溶液にピペリジン 0.093 g (0.920 mmol, 0.3 eq.)と AcOH 0.066 g (1.067 mmol, 0.3 eq.) を乾燥トルエン 10 mlに溶解して加え、120℃で3時間攪拌した。反応液を氷水 300 ml に滴下し、酢酸エチル200 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 200 ml で1回洗淨し、乾燥後に溶媒を留去して橙色粗結晶 2.232 gを得た。酢酸エチル及びn-ヘキサンの混合物から再結晶して淡橙色パウダー 0.657 g (1.843 mmol, y. 50.5%) を得た。さらに、酢酸エチルから再結晶して橙色コットン晶を得た。mp. 220-222℃。

【0053】¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.28 (6H, s, CH₃), 1.30 (6H, s, CH₃), 1.69 (4H, s, CH₂), 6.25 (1H, dd, J = 13.4 Hz, 11.9 Hz, CH=CHCH=CHCH=), 6.84 (1H, dd, J = 14.8 Hz, 10.4 Hz, CH=CHCH=CHCH=), 6.89 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 9.7 Hz, CH=CHCH=CHCH=), 6.89 (1H, d, J = 14.3 Hz, CH=CHCH=CHCH=), 7.26 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.7 Hz, ArH), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz, ArH), 7.46 (1H, d, J = 11.7 Hz, CH=CHCH=CHCH=), 8.29 (1H, bs, NH)

IR (KBr) 1678 cm⁻¹ (C=O), 1739 cm⁻¹ (C=O), 2920 cm⁻¹ (CH)

【0054】例8: (Z)-5-[[(E,E)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-1,3-ブタジエン -5-イル] メチレン]-2-チオキソ -4-チアゾリジニンの製造

100 mlナスフラスコに(E,E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ -5,5,8,8-テトラメチルナフタレン -2-イル)-2,4-ペンタジエンール 0.958 g (3.557 mmol)、2-チオキソ -4-チアゾリジン 0.522 g (3.920 mmol, 1.1 eq.)を入れ、乾燥トルエン10 mlを加えた。この溶液に、ピペリジン 0.091 g (1.073 mmol, 0.3 eq.)と AcOH 0.064 g (1.072 mmol, 0.3 eq.) を乾燥トルエン 10 mlに溶解して加え、120℃で3時間攪拌した。反応液を氷水 300 ml に滴下し、酢酸エチル200 mlで3回抽出した。有機相を飽和食塩水 200 ml で1回洗淨し、乾燥後に溶媒を留去して赤色泡状オイル (アモルファス) 1.642 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : AcOEt = 3:1 → AcOEt) で精製し、赤橙色粗結晶 0.970 gを得た。酢酸エチル及びn-ヘキサンの混合物から再結

晶して橙色パウダー 0.262 g (0.704 mmol, y. 19.8%)
を得た。さらに酢酸エチルから再結晶して橙色パウダー
晶を得た。mp. 227-229°C。

【0055】¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃ / TMS) δ 1.28
(6H, s, CH₃)、1.30 (6H, s, CH₃)、1.69 (4H, s, C
H₂)、6.26 (1H, dd, J = 13.4 Hz, 11.9 Hz, CH=CHCH=
CHCH=)、6.87 (1H, dd, J = 16.1 Hz, 9.9 Hz, CH=CHCH=
CHCH=)、6.91 (1H, dd, J = 17.2 Hz, 9.2 Hz, CH=CHCH=C
HCH=)、6.93 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CHCH=CHCH=)、
7.27 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz, ArH)、7.30 (1H, 10
d, J = 11.7 Hz, CH=CHCH=CHCH=)、7.31 (1H, d, J =
8.4 Hz, ArH)、7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz, ArH)、9.0
4 (1H, bs, NH)
IR (KBr) 1195 cm⁻¹ (C=S)、1712 cm⁻¹ (C=O)、2950 c
m⁻¹ (CH)

【0056】試験例1

レチノイドの細胞分化誘導作用に対する本発明の化合物
の作用を検討した。特開昭61-76440号公報に記載された
方法に準じて、前骨髄球性白血病細胞株HL-60に対する
上記レチノイドの細胞分化誘導能を測定した。顆粒球系 20
細胞への分化の程度は、核の形態観察及びニトロブルー
テトラゾリウム(NBT)の還元能を測定することにより判
定した。本方法はレチノイドの細胞分化誘導活性をよく
反映するものとして周知の方法である。結果を以下の表
1に示す(表中、NBT陽性率は生細胞中に対する分化細
胞の割合をパーセントで示した値である)。

【0057】

【表1】

化合物(M)	濃度(M)	NBT陽性率(%)
TD-RA	1.0×10 ⁻⁷	73
"	1.0×10 ⁻⁶	84
TT-RA	1.0×10 ⁻⁷	17
"	1.0×10 ⁻⁶	75
TD-CRA	1.0×10 ⁻⁷	5
"	1.0×10 ⁻⁶	64
TD-55	1.0×10 ⁻⁷	44
"	1.0×10 ⁻⁶	84
TT-55	1.0×10 ⁻⁷	9
"	1.0×10 ⁻⁶	3
対照 (ブランク)		1

【0058】試験例2

レチノイドはインターロイキン1α (IL-1α) によって
誘導されるインターロイキン6 (IL-6) の産生を抑制す
ることが知られている。マウス骨芽系線維芽細胞 MC3T3
-E1 細胞を用いて、本発明の化合物の存在下における IL
-6産生の抑制効果を測定した。MC3T3-E1細胞懸濁液 0.5
mL (1.2×10⁵ 細胞/mL)を 24-ウェルプレートの各ウェ
ルにまき、CO₂ インキュベーター中、37°Cで 24 時間イン
キュベートした。培地を 5% FBS(DCC 処理)を含む R
PMI1640(フェノールレッドを含有せず)で交換し、24時
間後、マウス IL-1α及び/又は試験化合物(エタノール
溶液)を培地に加えた。対照の細胞には同量のエタノール
のみを添加した。細胞を24時間インキュベートし、IL
-6の濃度を市販の ELISAキット(アマシャム社)で測定
した。陽性対照としてオールトランス・レチノイン酸及び
9-シス・レチノイン酸を用いた。図1に示された結果
から、本発明の化合物がレチノイン酸と同様に IL-6の産
生を抑制していることが明らかである。

【0059】

【発明の効果】本発明の化合物は、レチノイン酸様の生
物活性を有しており、医薬の有効成分として有用であ
る。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の化合物のインターロイキン6産生抑
制作用を示した図である。図中、atRA及び9cRAはそれ
ぞれオールトランス・レチノイン酸及び9-シス・レチノ
イン酸を示し、TD-RAなどの化合物名は明細書中に好ま
しい化合物として構造式が記載された化合物の名称に対
応している。縦軸はコントロールを100%とした場合のイン
ターロイキン6産生量(%)を示す。

【図1】

